

Определение галонала и бензонала в таблетированных формах лекарственных препаратов методом инверсионной вольтамперометрии

***О.Л. Мезенцева, Г.Б. Слепченко, В.Д. Филимонов, Е.В. Михеева, Г.А. Арбит**

Томский политехнический университет, Российская Федерация, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30

*Адрес для переписки: Мезенцева Ольга Леонидовна, E-mail: mezentseva.asp@gmail.com

Поступила в редакцию 16 марта 2018 г., после доработки – 15 июня 2018 г.

Показана возможность применения метода инверсионной вольтамперометрии для определения бензоилированных производных фенобарбитала (бензонал и галонал) в таблетированных формах лекарственных препаратов. Изучены закономерности физико-химического поведения определяемых барбитуратов на стеклоглеродном электроде в зависимости от pH раствора и оценены параметры накопления, имеющие аналитическое значение: диапазон изменения потенциала накопления и времени накопления, режим полярографирования. Найдено, что характер зависимости величины токов электровосстановления изучаемых барбитуратов носит адсорбционный характер. Установлены рабочие условия измерений: фоновый электролит – 0.1 М растворы Na_2SO_3 или 0.1 М NaH_2PO_4 , потенциал накопления – -0.6 В, время накопления 30 с, катодная дифференциально-импульсная развертка потенциалов, со скоростью 50 мВ/с. Проведено исследование возможного мешающего влияния вспомогательных веществ таблетированных форм на вольтамперометрический сигнал галонала и бензонала: в условиях реальных содержаний вспомогательных и основных компонентов таблетированной формы, погрешность определения галонала (бензонала) составляет 3-5 % и не превышает погрешности метода. Разработаны методики анализа таблетированных форм лекарственных препаратов на содержание галонала и бензонала методом дифференциально-импульсной вольтамперометрии. Проверка правильности разработанного алгоритма методики проведена методом «введено-найденно». Время анализа одной пробы с учетом пробоподготовки не превышает 15 минут. Определены: предел обнаружения $C_{\min} = 0.33$ мг/л, предел определения $C_{\lim} = 1.32$ мг/л, диапазон определяемых концентраций – 2-200 мг/л; проведен расчет основных метрологических показателей: показатель правильности, внутрилабораторной прецизионности, повторяемости.

Ключевые слова: Галонал, бензонал, барбитуровая кислота, инверсионная вольтамперометрия, стеклоглеродный электрод, лекарственная форма, методика определения.

For citation: *Analitika i kontrol'* [Analytics and Control], 2018, vol. 22, no. 2, pp. 206-213

DOI: 10.15826/analitika.2018.22.2.011

Determination of halonal and benzonal in tableted forms of medicinal drugs using the stripping voltammetry

***O.L. Mezentseva, G.B. Slepchenko, V.D. Filiminov, E.V. Miheeva, G.A. Arbit**

Tomsk Polytechnic University, Lenin av., 30, Tomsk, 634050, Russian Federation

*Corresponding author: Olga L. Mezentseva, E-mail: mezentseva.asp@gmail.com

Submitted 16 March 2018, received in revised form 15 June 2018

A possibility of applying the stripping voltammetry method for the determination of benzylated derivatives of phenobarbital (benzonal and halonal) in tableted forms of medicinal drugs was shown. The regularities of the physicochemical behavior of the barbiturates on the glassy carbon electrode depending on the pH of the solution were studied, and the following accumulation parameters with an analytical value were estimated: the range of variation in the accumulation potential and the accumulation time as well as the voltammetric mode. It was established that the character of the dependence of the magnitude of the

electroreduction currents of the barbiturates studied had an adsorption character. The following working conditions were established: the background electrolyte was 0.1 M solutions of Na_2SO_3 or 0.1 M NaH_2PO_4 , the accumulation potential was -0.6 V, the accumulation time was 30 s, the cathode differential-pulse sweep of the potentials was at the speed of 50 mV / s. A possible interfering effect of auxiliary substances of tableted forms on the voltammetric signal of halonal and benzonal was investigated: under the conditions of real contents of auxiliary and basic components of the tableted form the error in determining the halonal (benzonal) was 3-5% and did not exceed the error of the method. The methods of analysis of tableted forms of medicinal drugs for the content of halonal and benzonal by the method of differential-pulse voltammetry had been developed. The verification of the correctness of the developed algorithm was carried out by the "introduced-found" method. The analysis time of one sample, considering the sample preparation, did not exceed 15 minutes. The detection limit $C_{\min} = 0.33 \text{ mg/l}$, limit of determination $C_{\lim} = 1.32 \text{ mg/l}$, and the range of determined concentrations - 2-200 mg/l were determined. The calculation of the basic metrological indices was carried out including the computation of indices of correctness, intralaboratory precision and repeatability.

Keywords: Halonal, benzonal, barbituric acid, stripping voltammetry, glassy carbon electrode, dosage form, method of determination.

ВВЕДЕНИЕ

Производные барбитуровой кислоты являются биологически активными веществами и занимают значительное место в арсенале современных лекарственных средств [1]. К классу барбитуратов относится свыше двух тысяч различных соединений, в медицинских целях используются: фенобарбитал, бензобарбитал, секонал и нембутал в качестве средств для срочной анестезии, а также для снятия судорог и предотвращения эпилептических приступов. Исследование целого класса различных галогенпроизводных барбитуратов показало, что кроме основного противоэпилептического действия они обладают гепатопротекторной активностью при заболеваниях печени и внепеченочных патологиях [2]. Применение барбитуратов в качестве индукторов цитохрома P450 может быть направлено как на восстановление антитоксической функции печени в отношении ксенобиотиков, так и на изменение уровня определенных эндогенных регуляторных соединений в организме. Одним из перспективных лекарственных веществ из класса барбитуратов является галонал (1- (2-фторбензоил)-5-фенил-5-этилпиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-трион — **HAL**), рекомендованный к медицинскому применению и промышленному выпуску в качестве противосудорожного препарата. Структурные формулы галонала и бензонала (1-бензоил-5-фенил-5-этилпиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-трион — **BEN**) представлены на рис. 1.

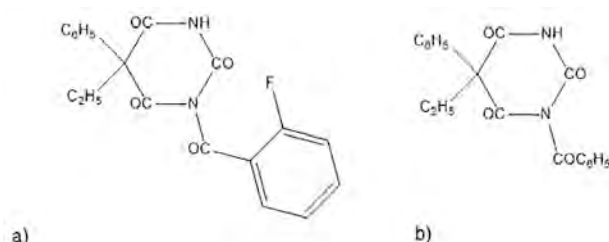


Рис. 1. Структурные формулы галонала (a) и бензонала (b)

Fig. 1. Structure of halonal (a) and benzonal (b)

Анализ литературных данных показал, что для определения барбитуратов применяют титриметрические [3-5], оптические [6-7] и хроматографические [5, 8-13] методы. Титриметрические и спектрофотометрические методы зачастую осложнены длительной пробоподготовкой, и, в основном, используются для определения барбитуратов в лекарственной форме и субстанции. Трудность количественного химического анализа объектов, содержащих производные барбитуровой кислоты, методом газовой хроматографии связана с невысокой летучестью этих соединений. Электрохимические методы активно внедряются для анализа различных лекарственных препаратов, позволяют не только исследовать физико-химические закономерности протекания электродных процессов, но и получать селективные аналитические сигналы компонентов в диапазоне концентраций от 10^{-5} до 10^{-8} моль/л. Одним из наиболее чувствительных электрохимических методов является вольтамперометрия. К преимуществам метода также относятся: экспрессность, простота и дешевизна аппаратного оформления. Из литературных данных известно, что большинство статей посвящено определению фенобарбитала [14, 16-18] на углеродсодержащих электродах с нанесением на поверхность металлических [16, 17] и органических [14, 15] модификаторов. Использование рабочих электродов в трехэлектродных системах детектирования в сочетании с платиновым электродом (в качестве вспомогательного) и насыщенным хлорид-серебряным или каломельным электродами обеспечивают низкий порог определения (10^{-9} моль/л) и широкий диапазон определяемых концентраций (10^{-4} – 10^{-7} моль/л). Таким образом, в литературе показана возможность вольтамперометрического определения некоторых барбитуратов на уровне 10^{-6} моль/л и поэтому целью наших исследований являлась изучение вольтамперометрического поведения новых барбитуратов (галонала и бензонала) на углеродсодержащих электродах и разработка методик количественного химического анализа таблетированных форм лекарственных препаратов на их содержание.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Объекты исследования

Субстанция галонала была синтезирована по [19], на кафедре биотехнологии и органической химии НИ ТПУ.

Состав таблетированной формы «Галонал» включает в себя: галонала – 0.10 г; крахмала – 0.002 г; 5 % слизь крахмала в пересчете на сухое вещество – 0.005 г; твин-80 (полисорбат 80) – 0.0005 г, магния стеарат – 0.0005 г на одну таблетку [20]. Состав таблетки «Бензонал» (Асфарма, Татхимфармпрепараты) включает в себя: бензонал – 0.10 г; крахмала – 0.0089 г; повидон – 0.0035 г; карбоксиметилкрахмала натрия – 0.0047 г; стеарата кальция – 0.009 г.

Реагенты и растворители

Рабочие растворы исследуемых веществ приготовлены путем разведения навесок субстанций веществ в диметилформамиде (ДМФА; 99.8 %, ЭКОС-1). 0.1 М растворы неорганических солей (NaH_2PO_4 (99.9 %, Panreac), $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ (99.9 %, ACS), Na_2CO_3 (99.6 %, Sigma-Aldrich), KCl (99.5 %, Appli-chem), Na_3PO_4 (99.9 %, Panreac), Na_2SO_3 (99.4 %, Appli-chem), использованные в качестве фоновых электролитов, приготовлены растворением навесок солей в бидистиллированной воде. Буферные растворы Бриттона-Робинсона с различным значением pH приготовлены с использованием 0.04 М растворов H_3BO_3 (99.5 %, «Компонент-реактив»), H_3PO_4 (99.9 %, «Компонент-реактив»), CH_3COOH (99.8 %, «Компонент-реактив») с добавлением необходимого объема 0.1М раствора NaOH.

Оборудование

Вольтамперограммы регистрировали на вольтамперометрическом комплексе СТА (ТУ 4215-001-20694097-98, ООО «ИТМ») с применением двухэлектродной системы детектирования. В качестве индикаторных электродов были использованы торцевой графитовый (ГЭ), диаметр его рабочей поверхности 4 мм² и стеклогуглеродный (СУЭ), с длиной рабочей поверхности 12 мм и диаметром 3 мм. В качестве электрода сравнения применяли насыщенный хлоридсеребряный электрод (ХСЭ), заполненный 1 М раствором хлорида калия.

Для измерения pH фоновых растворов использовали pH метр pH-420 («Аквилон»).

Условия проведения эксперимента

Поверхность стеклогуглеродного электрода подготавливали путем очистки бумажным фильтром, обезжириванием диметилформамидом и промыванием бидистиллированной водой. Графитовый электрод шлифовали о бумажный фильтр и электрохимически обрабатывали при потенциалах от 1.0 до -1.2 В в 0.1 М растворе H_2SO_4 . Для удаления кислорода из фонового электролита приме-

няли предварительное барботирование азотом в течение 300 с. Регистрацию вольтамперограмм проводили в дифференциально-импульсном режиме, использовали катодную развертку в области потенциалов от -0.8 до -1.8 В.

Для определения зависимости потенциала максимума катодного пика от pH использовали буферные растворы Бриттона-Робинсона в широком диапазоне значений pH от 2.0 до 11.0.

Для определения мешающего влияния вспомогательных веществ таблетированной формы лекарственного препарата на высоту аналитического сигнала исследуемых барбитуратов использовали растворы крахмала, твин-80, повидона, карбоксиметилкрахмала натрия, стеарата кальция и магния в концентрациях, превышающих концентрацию галонала в 10, 50 и 100 раз.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение физико-химического поведения галонала и бензонала и выбор основных параметров их вольтамперометрического определения

Для вольтамперометрического определения галонала и бензонала осуществлен выбор материала рабочего электрода. Исследованы торцевой графитовый и «игольчатый» стеклогуглеродный электроды. Чувствительность градуировочной зависимости для галонала и бензонала на стеклогуглеродном электроде (на примере галонала, уравнение регрессии имеет вид $y = 2.6394x + 0.0168$; $R^2 = 0.9992$; где x – концентрация галонала, y – получаемый аналитический сигнал) выше, чем на графитовом электроде (на примере галонала, $y = 1.7197x + 0.8255$; $R^2 = 0.997$), поэтому данный вид электрода выбран для их определения.

В качестве фоновых электролитов предложены 0.1 М Na_2SO_3 или 0.1 М NaH_2PO_4 , на которых регистрируются четко выраженные пики электровосстановления галонала и бензонала с хорошей воспроизводимостью ($S_r \leq 0.05$); потенциал накопления -0.6 В; время накопления – 30 с. При регистрации вольтамперограмм с катодной разверткой потенциалов в дифференциально-импульсном режиме потенциал пика галонала на стеклогуглеродном электроде равен -1.38 ± 0.20 В (рис. 2), потенциал пика бензонала -1.34 ± 0.20 В (рис. 3).

Для регистрации аналитического сигнала бензоилированных форм фенобарбитала выбрана скорость развертки поляризующего напряжения 50 мВ/с. При повышении скорости развертки потенциала увеличивается угол наклона остаточного тока, как и аналитический сигнал галонала, отношение ток пика/помеха уменьшается, что приводит к снижению чувствительности определений в полтора-два раза.

Нами изучена зависимость потенциалов пиков бензоилированных форм фенобарбитала от pH фонового электролита с использованием буферного раствора Бриттона-Робинсона в диапазо-

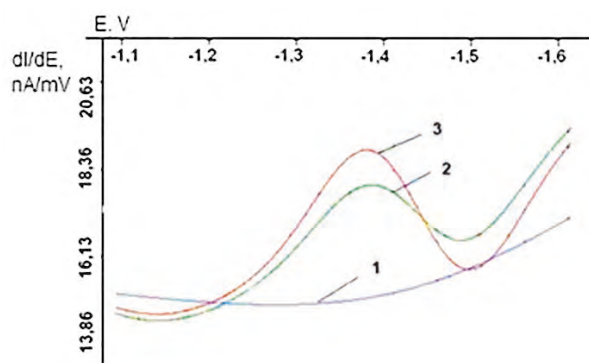


Рис. 2. Вольтамперограмма галонала, полученная на СУЭ, время накопления 30 с, потенциал накопления -0.6 В, скорость развертки поляризующего напряжения 50 мВ/с: 1 – фоновый электролит 0.1 М NaH_2PO_4 , 2 – $C_{\text{галонал}} = 2 \text{ мг/дм}^3$, 3 – $C_{\text{галонал}} = 4 \text{ мг/дм}^3$

Fig. 2. Voltammogram of the halonal obtained at the GCE, the accumulation time of 30 s, the accumulation potential of -0.6 V, the polarizing voltage scan rate of 50 mV/s: 1 – the background electrolyte 0.1 M NaH_2PO_4 , 2 – $C_{\text{halonal}} = 2 \text{ mg/dm}^3$, 3 – $C_{\text{halonal}} = 4 \text{ mg/dm}^3$

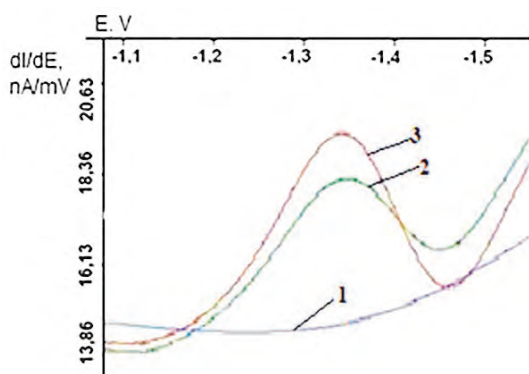


Рис. 3. Вольтамперограмма бензонала, полученная на СУЭ, время накопления 30 с, потенциал накопления -0.6 В, скорость развертки поляризующего напряжения 50 мВ/с: 1 – фоновый электролит 0.1 М NaH_2PO_4 , 2 – $C_{\text{бензонал}} = 4 \text{ мг/дм}^3$, 3 – $C_{\text{бензонал}} = 8 \text{ мг/дм}^3$

Fig. 3. Voltammogram of the benzonal obtained at the GCE, the accumulation time of 30 s, the accumulation potential of -0.6 V, the polarizing voltage scan rate of 50 mV/s: 1 – the background electrolyte 0.1 M NaH_2PO_4 , 2 – $C_{\text{benzonal}} = 4 \text{ mg/dm}^3$, 3 – $C_{\text{benzonal}} = 8 \text{ mg/dm}^3$

не pH от 4.0 до 12.0 и показано, что с увеличением pH более 8.0, потенциалы пиков электровосстановления смещаются в более катодную область потенциалов, т.е. процесс восстановления исследуемых органических веществ затрудняется, что, по-видимому, связано с предшествующей протолитической реакцией депротонизации их молекулярных форм. Депротонизация может предшествовать стадии присоединения электрона от молекулы депольаризатора к электроду или протекать одновременно с ней. Кроме того, при pH больше 12.0 аналитические сигналы уменьшаются, а ширины их

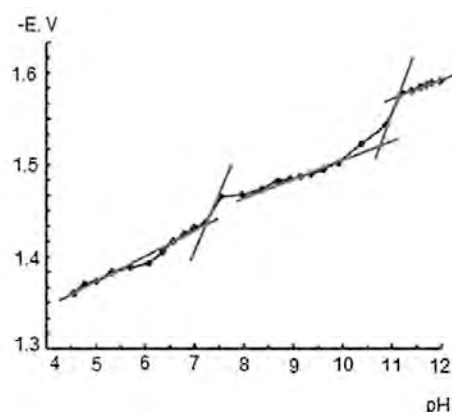


Рис. 4. Зависимость потенциала пика галонала от pH фоновой электролита: фон – буферный раствор Бриттона-Робинсона, pH от 4.0 до 12.0; концентрация галонала – 2 мг/дм³

Fig. 4. Dependence of the potential of the halonal peak on the background electrolyte pH: background – Britton-Robinson buffer solution, pH from 4.0 to 12.0; $C_{\text{halonal}} = 2 \text{ mg/dm}^3$

полуширокостей увеличиваются, что снижает разрешающую способность метода. В кислой среде при pH меньше 4.0 пик восстановления не регистрируется. Значения pH 5.0–6.0 являются оптимальными для количественного химического определения бензонала и галонала. Зависимость потенциала пика от pH на примере галонала представлена на рис. 4.

Изучена кинетика накопления HAL и BEN на стеклоуглеродном электроде, а именно, зависимости высоты аналитического сигнала от потенциала и времени накопления, позволяющие выбрать основные рабочие условия. Результаты представлены на рис. 5 и рис. 6. Установлено, что максимальное значение величин аналитических сигналов на фоне 0.1 М сульфита натрия получены при потенциале накопления -0.6 В. При времени накопления более 35 с высота аналитического сигнала уменьшается, что косвенно свидетельствует об адсорбционном характере процесса.

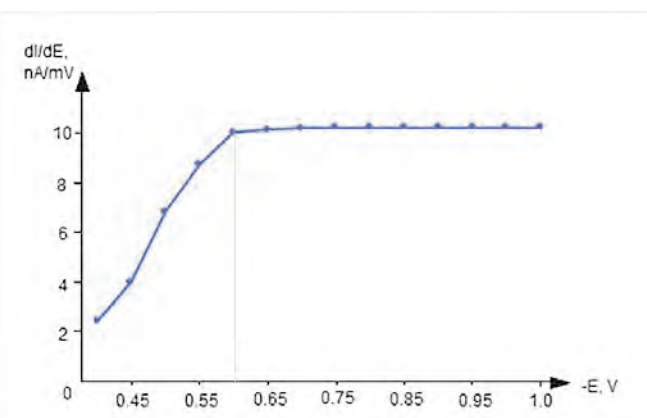


Рис. 5. Зависимость аналитического сигнала галонала от потенциала накопления

Fig. 5. Dependence of the analytical signal of the halonal on the accumulation potential

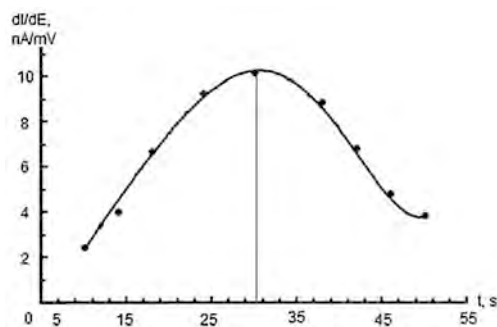


Рис. 6. Зависимость аналитического сигнала галонала от времени накопления

Fig. 6. Dependence of the analytical signal of the halonal on the accumulation time

Разработка алгоритма методик количественного химического анализа таблетированных форм лекарственных препаратов на содержание галонала и бензонала

А) Изучение мешающего влияния компонентов таблетированных форм

Проведена оценка мешающего влияния компонентов таблетированных форм лекарственных

Таблица 1

Влияние веществ, входящий в состав таблетированной формы, на определение галонала (бензонала) ($n = 3$; $P = 0.95$)

Table 1

Effect of the substances in the tableted form on the concentration of halonal (benzonal) ($n = 3$; $P = 0.95$)

Мешающий компонент	Отношение концентраций мешающий компонент: основное вещество	Содержание галонала (бензонала), мг/дм ³
До введения мешающих компонентов		1.99 ± 0.20 2.00 ± 0.20
Крахмал (карбоксиметилкрахмал натрия)	10 : 1	2.23 ± 0.22 2.19 ± 0.22
		2.20 ± 0.22
	50 : 1	2.23 ± 0.22 2.27 ± 0.23
		2.23 ± 0.22
	100 : 1	2.15 ± 0.21 2.18 ± 0.22
Стеарат магния (кальция)	10 : 1	2.15 ± 0.21 2.19 ± 0.22
		2.17 ± 0.22
	50 : 1	2.16 ± 0.21 2.05 ± 0.21
		2.01 ± 0.20
	100 : 1	2.08 ± 0.21 2.05 ± 0.20
		2.12 ± 0.21 2.05 ± 0.20

препаратов на аналитический сигнал галонала и бензонала (табл. 1). Концентрация барбитуратов в модельных растворах составляла 2 мг/дм³. Исследуемые концентрации значительно превышают содержания мешающих компонентов в таблетированной форме. В присутствии крахмала (карбоксиметилкрахмала натрия) и стеарата магния (кальция) диапазон определяемых концентраций сохранился. Исходя из полученных данных, можно сделать вывод о том, что мешающее влияние при данных концентрациях не превышает 15 %. Результаты исследования соотношения лекарственных компонентов к вспомогательным веществам (магния стеарата и полисорбата 80 составляют 200 : 1 и крахмала 14.5 : 1) приближены к условиям их реальных содержаний и погрешность определения бензонала и галонала не превышает погрешности метода 3-5 %.

Б) Разработка алгоритма методики пробоподготовки и определение галонала и бензонала в таблетированных формах

На основе литературных данных о физико-химических свойствах мешающих компонентов предложено для выделения действующего вещества использовать экстракцию со сменой растворителя. При растворении навески в воде и интенсивном перемешивании, из таблетированных форм высвобождается твин-80 (полисорбат 80). На следующем этапе проводится фильтрование раствора обеззоленным бумажным фильтром «белая лента». Далее проведено элюирование галонала (бензонала) из осадка с поверхности фильтра

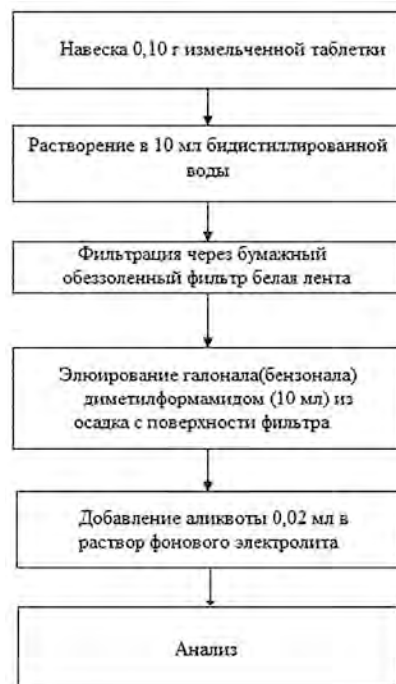


Рис. 7. Методика пробоподготовки таблетированной формы галонала и бензонала.

Fig. 7. Method for the sample preparation of tableted forms of halonal and benzonal

Таблица 2

Проверка правильности определения галонала и бензонала в таблетированных формах методом «введено-найдено»

Table 2

Verification of the correctness of the determination of the content of halonal and benzonal in tableted forms by the "introduced-found" method

Проба	Содержание галонала (бензонала), г/г		
	По рецеп-туре	Введено	Найдено
Таблетки «Галонал»	0.10	-	0.11 ± 0.02
		0.10	0.19 ± 0.03
Таблетки «Бензонал», Татхимфармпрепараты, Асфарма, Россия	0.10	-	0.103 ± 0.02
		0.10	0.20 ± 0.03

диметилформамидом. Алгоритм методик определения галонала (бензонала) в таблетированных формах лекарственных препаратов представлен на рис. 7. По разработанному алгоритму методики проведен анализ таблеток «Галонал» и «Бензонал» с содержанием 0.1 г действующего вещества и проверка правильности методом «введено-найденно», данные которых представлены в табл. 2. По данным этой таблицы можно отметить удовлетворительные результаты определения лекарственных субстанций и погрешность их определения не превышает 18 %. Время анализа, включая пробоподготовку – 15 минут.

В) Проведение процедуры валидации разработанного алгоритма определения бензоилбарбитуратов

С целью экспериментального подтверждения возможности применения данной методики в лабораторной практике для количественного анализа **HAL** и **BEN** была проведена процедура валидации, включающая установление следующих характеристик: специфичность, линейность и диапазон измерений, предел обнаружения. Так же проведен расчет метрологических характеристик согласно РМГ 61-2010 «Показатели точности, правильности, прецизионности методик количественного химического анализа». Оценка показателя правильности методики анализа была проведена на основании экспериментальных исследований с применением метода добавок.

Специфичность. Специфичность данного метода определяется тем, что данные барбитураты плохо растворимы в воде, при этом обладают хорошей растворимостью в апротонных растворителях, в отличие от компонентов таблетированной формы. Поэтому проведенный алгоритм экстракции

позволяет достаточно полно выделить действующее вещество из матрицы. Также установлено, что по разработанной вольтамперометрической методике определения данных барбитуратов они сами вступают в окислительно-восстановительные процессы, протекаемые на электроде. Показано, что близкий по химической структуре фенобарбитал, не имеющий бензоильного остатка в первом положении, при выбранных нами условиях не дает аналитического сигнала. Добавление в исследуемую пробу аналитического стандарта чистого вещества (галонала и бензонала) с известным опорным значением («введено-найденно») показывает, что увеличение аналитического сигнала соответствует введенной добавке. Таким образом, данный алгоритм можно использовать для одновременного определения нескольких барбитуратов в пробе (комбинированных лекарственных формах).

Линейность и диапазон измерений. Проведенные нами экспериментальные исследования (рис. 8) показали, что зависимость величины аналитического сигнала от концентрации вещества в растворе в диапазоне от 2 до 200 мг/л описывается функцией линейной зависимости. При этом было установлено, что стандартное отклонение результатов не превышало 10 %.

Предел обнаружения. Для нахождения нижней границы определяемых содержаний галонала и бензонала в образцах фармпрепаратов строили кривые зависимости относительного стандартного отклонения (S_r) от содержания компонента, определяемого по данной методике. Для оценки предела обнаружения (C_{min}) был использован трехсигмовый критерий Кайзера, для оценки предела определения математически находили значение концентрации при $S_r = 0.5$. Получены значения: $C_{min} = 0.33$ мг/л ($P = 0.95$), $C_{lim} = 1.32$ мг/л.

Расчет метрологических характеристик. Характеристики погрешности результатов анализа устанавливали расчетным способом по полученным экспериментальным значениям характери-

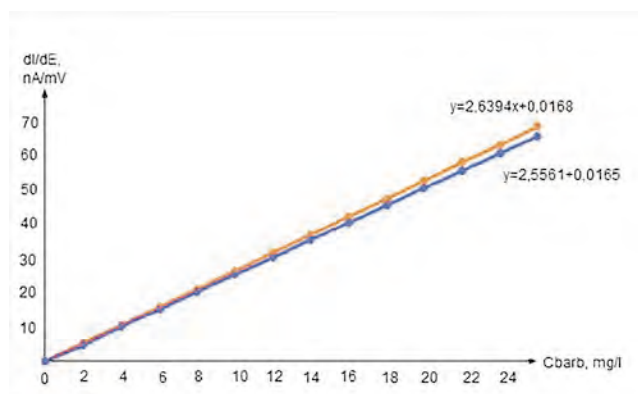


Рис.8. Градуировочная зависимость галонала и бензонала на стеклоуглеродном электроде

Fig.8. Calibration dependence of halonal and benzonal on a glassy carbon electrode

стик случайной и систематической погрешностей результатов анализа.

В качестве характеристики случайной погрешности результата анализа принимают наибольшее возможное значение среднего квадратического отклонения случайной составляющей погрешности (показатель воспроизводимости) – σ_R . Среднее квадратичное отклонение повторяемости, рассчитанное по критерию Кохрена составило 0.0078. Расчет правильности проводили с использованием критерия Стьюдента: $\pm \Delta^* = 0.1164$, $\pm \Delta^*$, % = 16.4, что удовлетворяет требованиям нормативной документации. Среднеквадратичное отклонение внутрилабораторной прецизионности, рассчитанное с учетом выбросов по критерию Граббса, составило 0.05. Таким образом, показано, что разработанная авторами методика количественного анализа таблетированных форм галонала и бензонала соответствует валидационным требованиям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами изучено физико-химическое поведение галонала и бензонала на стеклоуглеродном электроде на фоне буферного раствора Бриттона-Робинсона в зависимости от pH раствора и установлены основные рабочие параметры их вольтамперометрического определения. Предложены новые экспрессные методики количественного химического анализа таблетированных форм на содержание галонала и бензонала. Время анализа одной пробы при анализе лекарственных препаратов сокращено до 15 минут. Проверку правильности проводили методом «введено-найдено». Погрешность определения галонала и бензонала не превышала 18 %.

Таким образом, использование вольтамперометрических методов позволяет значительно расширить возможности контроля лекарственных препаратов на содержание производных барбитуратов: снизить предел обнаружения и повысить экспрессность за счет сокращения числа операций при пробоподготовке и уменьшения массы навески анализируемых объектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Идентификация примесей в коммерческих препаратах бензонала методом жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией / А.П. Арзамасцев [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. 1999. № 33. С. 568-572.
2. Влияние бензонала, галонала и галодифа на анти-токсическую функцию печени крыс при внепеченочном холестазае / Т.П. Новожеева [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. 2004. № 38. С. 3-4.
3. Государственная Фармакопея Российской Федерации. Т. 3. Изд. 13-е. М.: Изд-во «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2015. 1294 с.
4. Вергейчик Е.Н. Фармацевтическая химия. М.: МЕД-пресс-информ, 2013. 432 с.
5. Журавлев А.А., Кайргалиев Д.В., Мельников И.Н., Пичихидзе С.Я. Анализ производных барбитуровой кис-

лоты // Тез. докл. Межрегиональной научно-практической конференции «Гигиена, экология и риски здоровью в условиях современного производства», Саратов, 2016. Амирит, 2016. С. 59-61.

6. Беликов В.Г. Анализ лекарственных веществ фото-метрическими методами // Российский химический журнал. 2002. № 46. С. 52-56.
7. Spectroscopic studies on the binding of barbital to bovine serum albumin / Fei Ding [et al.] // Journal of luminescence. 2009. V. 129. P. 650-655.
8. Chemometrics enhanced HPLC-DAD performance for rapid quantification of carbamazepine and Phenobarbital in human serum samples / Maryam Vasough [et al.] // Talanta. 2014. V. 119. P. 17-23.
9. Determination of amobarbital and Phenobarbital in serum by gas chromatography-mass spectrometry with addition of formic acid to the solvent / Kanju Saka [et al.] // Journal of chromatography. B. 2008. V. 869. P. 9-15.
10. Определение лекарственных препаратов в биожидкостях методом высокоэффективной жидкостной хроматографии / Н.О. Кокорина [и др.] // Сибирский медицинский журнал. 2008. № 4. С. 51-53.
11. Мамина Е.А., Болотов В.В. Анализ производных барбитуровой кислоты в биологических объектах // Химико-фармацевтический журнал. 2008. № 38. С. 578-581.
12. Простой метод определения противосудорожных средств в биологических жидкостях методом высокоэффективной жидкостной хроматографии / А.А. Дутов [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. 1999. № 63. С. 53-55.
13. Мелентьев А.Б. Определение фенобарбитала и циклобарбитала в крови методом газовой хроматографии – масс спектрометрии с использованием микроэкстракции // Известия челябинского научного центра. 2004. № 23. С. 138-142.
14. CYP450 biosensors based on gold chips for antiepileptic drug determination / M. A. Alonso-Lomillo [et al.] // Biosensors and bioelectronics. 2008. V. 23. P. 1733-1737.
15. Voltammetric sensor for barbituric acid based on a sol-gel derivatives molecularly imprinted polymer brush grafted to graphite electrode / Amit Kumar Patel [et al.] // International journal of pharmaceutics. 2009. V. 37. P. 47-55.
16. Molecularly imprinted electrochemical sensor based on nickel-nanoparticle-modified electrodes for phenobarbital determination / Hui Cheng Yu [et al.] // Electrochimica acta. 2014. V. 141. P. 45-50.
17. A high sensitive voltammetric sensor for qualitative and quantitative determination of phenobarbital as an antiepileptic drug in presence of acetaminophen / Jahon Bakhsh Raoof [et al.] // Colloids and surface B: biointerfaces. 2012. V. 95. P. 121-128.
18. Differential pulse stripping voltammetric determination of paracetamol and phenobarbital in pharmaceuticals assisted by chemometric / Yongnian Ni [et al.] // Analytical letters. 2004. V. 37. P. 3219-3235.
19. МКИ C07C51/363, C07C63/68. Способ получения о-фторбензойной кислоты / Арбит Г.А., Филимонов В.Д. (РФ). № 2058295-96. Заявл. 27.05.94; опубл. 20.04.96.
20. Разработка технологии получения таблеток галонала и изучение их специфической активности / Т.П. Прищеп [и др.] // Фармация. 1993. № 2. С. 16-18.

REFERENCES

1. Arzamastsev A.P., Lutseva T.Yu., Sadchikova N.P. Klyuev N.A. [Identification of impurities in commercial benzonal

- preparations by coupled chromatography-mass spectrometry method]. *Pharmaceutical chemistry journal*, 1999, vol. 33, no. 10, pp. 568-572 (in Russian).
2. Novozheeva T.P., Chursina I.E., Novozheeva A.V., Saratikov A.S. [The effects of benzonal, halonal and halodif on the detoxicating function of liver in rats with anhepatic cholestasis]. *Pharmaceutical chemistry journal*, 2004, vol. 38, no. 1, pp. 1-2 (in Russian).
3. *Gosudarstvennaia Farmakopeia Rossiiskoi Federatsii. 13-e izdanie* [Russian Federation State Pharmacopoeia, 13th ed.]. Moscow, 2015. 1294 p. (in Russian).
4. Vergeichik E.N. *Farmatsevticheskaya khimiya* [Pharmaceutical chemistry]. Moscow, MED-pressinform, 2013. 432 p. (in Russian).
5. Zhuravlev A.A., Kaigaliev D.V., Mel'nikov I.N., Pichkhidze S.Ia. [Analysis of barbituric acid derivatives]. *Tezisy dokladov Mezhtseleynoi nauchno-prakticheskoi konferentsii «Gigiena, ekologiya i riski zdorov'iu v usloviakh sovremennogo proizvodstva»* [Abstracts of the reports of the interregional scientific-practical conference "Hygiene, ecology and health risks in the conditions of modern production"]. Saratov, 2016, pp. 59-61 (in Russian).
6. Belikov V.G. [Analysis of medicinal substances by photometric methods]. *Rossiiskii khimicheskii zhurnal* [Russian chemical journal], 2002, no. 46, pp. 52-56 (in Russian).
7. Fei Ding, Hong Pan Zhi-Yuan Li, FengLiu, YingSun. [Spectroscopic studies on the binding of barbitol to bovine serum albumin]. *Journal of luminescence*, 2009, no. 129, pp. 650-655.
8. Maryam Vasough, Shiba Ghafghazi, Masoumeh Sabetkasaei. [Chemometrics enhanced HPLC-DAD performance for rapid quantification of carbamazepine and Phenobarbital in human serum samples]. *Talanta*, 2014, no. 119, pp. 17-23.
9. Kanju Saka, Kaichi Uemura, Kaori Shintani-Ishida, Ken-ichi Joshida. [Determination of Amobarbital and Phenobarbital in serum by gas chromatography-mass spectrometry with addition of formic acid to the solvent]. *Journal of chromatography B*, 2008, no. 869, pp. 9-15.
10. Kokorina N.O., Novoselov V.P., Khanina M.A. [Determination of drugs in bio-liquids by high-performance liquid chromatography]. *Sibirskii meditsinskii zhurnal* [Siberian medical journal], 2008, no. 4, pp. 51-53 (in Russian).
11. Mamina E.A., Bolotov V.V. [Analysis of barbituric acid derivatives in biological objects], *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2004, no. 38, pp. 578-581(in Russian).
12. Dutov A.A., Temnikova I.V., Fedotova A.A., Goltvanitsa G.A. [A simple method for detecting antiepileptics in biological liquids by high performance liquid chromatography]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* [Experimental and clinical pharmacology], 1999, no. 63, pp. 53-55 (in Russian)
13. Melent'ev A.B. [Determination of phenobarbital and cyclobarbitol in blood by GC – Mass spectrometry using microextraction]. *Izvestiya chelyabinskogo nauchnogo tsentra* [News of the Chelyabinsk Scientific Center], 2004, no. 23, pp. 138-142 (in Russian)
14. M. A. Alonso-Lomillo, J. Gonzalo-Ruiz, O. Dominguez-Renedo, F.J. Munoz, M.J. Arcos-Martinez. [CYP450 biosensors based on gold chips for antiepileptic drug determination]. *Biosensors and bioelectronics*, 2008, no. 23, pp. 1733-1737.
15. Amit Kumar Patel, Pigush Sindhu Sharma, Bhim Bali Prasad. [Voltammetric sensor for barbituric acid based on a sol-gel derivates molecularly imprinted polymer brush grafted to graphite electrode]. *International journal of pharmaceuticals*, 2009, no. 37, pp. 47-55.
16. Hui Cheng Yu, Xue Yi Huang, Fu Hon Hi, Xue Cai Tan, Yi Chun Wei, Hao Li. [Molecularly imprinted electrochemical sensor based on nickel-nanoparticle-modified electrodes for phenobarbital determination]. *Electrochimica acta*, 2014, no. 141, pp. 45-50.
17. Jahon Bakhsh Raoof, Mehdi Baghayeri, Reza Ojani. [A high sensitive voltammetric sensor for qualitative and quantitative determination of phenobarbital as an antiepileptic drug in presence of acetaminophen]. *Colloids and surface B: biointerfaces*, 2012, no. 95, pp. 121-128.
18. Yongnian Ni, Yuerong Wang, S. Kokot. [Differential pulse stripping voltammetric determination of paracetamol and phenobarbital in pharmaceuticals assisted by chemometric]. *Analytical letters*, 2004, no. 37, pp. 3219-3235.
19. Arbit G.A., Filimonov V.D. *Sposob polucheniya o-florbenzoinoi kisloty*. [The way a synthesis of o-fluorbenzoic acid]. Patent RF, no. 2058295, 1996 (in Russian)
20. Prishchep T.P., Khnykina L.A. [Development of technology for the preparation of halonal tablets and the study of their specific activity]. *Farmatsiya* [Pharmacy], 1993, no. 2, pp. 16-18 (in Russian).